



TITLE:

Taxifolin inhibits amyloid- β oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Saito, Satoshi

CITATION:

Saito, Satoshi. Taxifolin inhibits amyloid- β oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-07-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20619>

RIGHT:

c The Author(s). 2017 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.; Saito et al. Acta Neuropathologica Communications (2017) 5:26, DOI 10.1186/s40478-017-0429-5

京都大学	博士（医学）	氏 名	齊藤 聡
論文題目	Taxifolin inhibits amyloid- β oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy （タキシフォリンはアミロイド β のオリゴマー形成を阻害し、脳アミロイド血管症モデルマウスの脳血流障害と視空間記憶障害を回復させる）		
（論文内容の要旨）			
<p>【背景】脳アミロイド血管症（cerebral amyloid angiopathy: CAA）は、脳梗塞、脳出血、そしてアルツハイマー病との関連で近年注目を集めている病態である。CAA では、β-amyloid 蛋白（Aβ）、特に Aβ_{40} が脳血管の中膜を主体として蓄積する。Aβ が凝集体として脳血管に沈着する以前から脳血管反応性の障害が認められることより、CAA の先制医療の実現には、不溶性 Aβ のみならず可溶性 Aβ に対する介入が求められる。Aβ はモノマーとして生成され、オリゴマーからフィブリルとなり凝集する。分子量の大きいオリゴマーは、モノマーに比して脳外（血中）へのクリアランス効率が不良である。そのため、オリゴマー産生を抑制すれば、Aβ クリアランスを促進させることが可能であり、CAA の新規治療法開発に直結する。</p> <p>カテコール型フラボノイドであるタキシフォリンは、優れた抗酸化作用、抗糖化作用を有するのみならず、Aβ のリジン残基との共有結合を介して、Aβ の凝集を抑制することが示されている。しかし、タキシフォリンの有効性を <i>in vivo</i> で示した報告はなく、CAA の治療薬としての可能性についてもこれまで検討されてこなかった。</p> <p>【目的】本研究では、タキシフォリンの CAA 新規治療薬としての可能性について、CAA モデルマウスである Tg-SwDI マウスを用いて検討した。</p> <p>【方法】本研究では 8-14 ヶ月齢の雄性、ホモ接合体 Tg-SwDI マウスを使用した。Thy1 プロモーター下で、Swedish/Dutch/Iowa 三重変異を有するヒトアミロイド前駆蛋白遺伝子が発現する遺伝子改変マウスである。3%タキシフォリン含有餌またはコントロール食を、1 ヶ月齢より投与した。マウスの認知機能を水迷路試験で評価し、脳血流量をレーザースペックル血流計で測定した。5%炭酸ガス吸入前後の脳血流増加率によって脳血管反応性を評価した。タキシフォリンの Aβ 凝集抑制能について、チオフラビン T 蛍光法および透過電子顕微鏡にて <i>in vitro</i> で評価した。更に <i>in vivo</i> での評価として、マウス脳の TBS 可溶性分画を用いたフィルタートラップアッセイ（抗 Aβ オリゴマー抗体を用いたオリゴマー量の測定）および ELISA を行った。</p> <p>【結果】水迷路試験にてコントロール食投与 Tg-SwDI マウスは、野生型マウスに比して有意な視空間記憶障害を示した。一方タキシフォリン投与 Tg-SwDI マウスは野生型マウスと同等の成績を示し、著明な改善が示された。更にコントロール食投与 Tg-SwDI マウスでは、脳血流量の減少と脳血管反応性の障害が認められたが、タキシフォリンの投与によってこれらは正常化した。タキシフォリン投与群ではコントロール食投与群に比して海馬の Aβ 沈着量が有意に減少していた。チオフラビン T 蛍光法および透過電子顕微鏡では、タキシフォリンによる著明な Aβ_{40} 凝集抑制が認められた。更にフィルタートラップアッセイ</p>			

では、タキシフォリン投与Tg-SwDIマウスでA β オリゴマーの産生が有意に抑制されていることが確認された。A β オリゴマーの産生抑制はELISAでも認められた。タキシフォリン投与Tg-SwDIマウスでは血中A β_{40} 濃度が亢進しており、A β_{40} の血中への排泄亢進が示された。

【結論】以上の結果より、タキシフォリンがA β オリゴマーの産生を抑制し、CAAに起因する認知機能障害、脳血管障害を改善させることが示された。タキシフォリンは、CAA、そして認知症の新しい予防法・治療法として有望である。

(論文審査の結果の要旨)

脳アミロイド血管症は、脳卒中や認知症の一因となる病態であり、その病態解明および治療法開発が求められている。本研究ではカテコール型フラボノイドであるタキシフォリンが、脳アミロイド血管症の新規治療薬になり得るのか、主として動物実験で検討された。

本研究では、代表的な脳アミロイド血管症モデルであるTg-SwDIマウスが使用された。

タキシフォリン混餌食を投与されたTg-SwDIマウスでは、コントロール食を投与されたTg-SwDIマウスに比べ、視空間記憶障害、脳血流、脳血管反応性が、野生型マウスと同程度であり、タキシフォリンの優れた病態抑制効果が示された。病理学的にもタキシフォリンは、海馬微小血管のA β 沈着量を減少させることが示された。

Tg-SwDIマウスでタキシフォリンが優れた病態抑制効果を示した具体的な機序として、*in vivo*および*in vitro*の両者の実験を通して、タキシフォリンによるA β 凝集抑制効果、特にA β オリゴマー形成阻害作用が示された。これらの結果より、タキシフォリンがTg-SwDIマウスの各種の病態の進行を有意に抑制させることが判明した。

以上の研究は脳アミロイド血管症の病態解明に貢献し、アミロイド β オリゴマーを標的とした新規治療と予防法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年6月21日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。